Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub

Lipoidwirkung und Beeinflussung von Pharmakoneffekten durch Lipoide am Froschherz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

LEWIS HARRY ROTH

aus

Cleveland, Ohio

(U. S. A.)

STETTEN/BASEL 1936
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. H. STAUB.

Tag der Promotion: 28. Dezember 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern und Schwestern
in Liebe und Dankbarkeit

I. Zur Pharmakologie der Lipoide: Lecithin, Kephalin, Cholesterin.[1)]

Die ersten pharmakologischen Versuche mit Lipoiden am isolierten Organ gehen zurück auf die Arbeiten von *Danilewsky* [2]). Er fand, daß Lecithin in schwacher Konzentration (0,002—0,01%) auf das überlebende Herz des Frosches und des Kaninchens eine stark stimulierende Wirkung ausübt. Er nannte das Lecithin ein „cardiomuscularis" Stimulans. Die Systolenhöhe steigt erheblich, manchmal auf das Doppelte und Dreifache an. Die Zahl der Herzschläge bleibt gewöhnlich fast unverändert oder vermehrt sich ein wenig. Lecithin steigert gleichzeitig die Erregbarkeit des Herzens. Letzteres wurde mit Hilfe der Faradisation geprüft. Außerdem beseitigt es die unregelmäßige Aktion eines geschwächten Herzens, z. B. nach Cholinzufuhr. In einer späteren Arbeit konnte dann *A. J. Clark* [3]) die Versuche *Danilewskys* bestätigen. Er kam in seinen Versuchen zu dem Ergebnis, daß Lecithin in einer Konzentration von 0,001 % nur am hypodynamischen Herzen von Fröschen und Säugetieren wirkt. Zum Unterschied von *Danilewsky* konnte er dessen Cholesterinversuche nicht bestätigen. Denn dieser sah auch mit Cholesterin am Herzen eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung, als mit Lecithin. Zu gleichem Ergebnis kam *Clark*, wenn er das Herz mit Serum durchströmte. Wenn aber das Serum durch Alkohol-Ätherextraktion von seinen Lipoiden befreit wurde, so war dieses ohne Wirkung und die Hypodynamie wurde nicht beseitigt. Mit einer Durchströmungsflüssigkeit, die in einem Herzen mehrere Stunden zirkulierte, konnte er ein anderes ermüdetes Herz zur Erholung bringen. Nach seiner Ansicht muß das Herz Zelllipoide an die Durchströmungsflüssigkeit abgeben.

---

1) Zusammenfassende Literatur:
Magistris, H.: Ergebn. d. Physiol. 31, 165, 1931.
Degkwitz, R.: Ergebn. d. Physiol. 32, 821, 1931.
— : Lipoide und Ionen. Dresden u. Leipzig 1933.
Zunz, E.: Éléments de pharmacodynamie générale. Paris 1930.
Hesse, E.: Med. Klin. 1929, 31.

2) Danilewsky, B.: J. de Physiol. et de Path. 9, 909, 1907. Pflügers Archiv. 120, 181, 1907.
— und Perichanjanz: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 105, 319, 1925.

3) Clark, A. J.: J. of Physiol. 47, 66, 1913—1914.

Clark stellte bei der Durchströmung des Froschherzens fest, daß allmählich in der Durchströmungsflüssigkeit die Oberflächenspannung abnimmt; er bringt dies mit der Abgabe von Zelllipoiden in Zusammenhang (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.

Oberflächenspannung	1.0	0.95	0.90	0.85	0.80
Zeit, in der Flüssigkeit Herz durchströmt.	0	5 Min.	1 Std.	2 Std.	10 Std.
Konzentration von Froschserum in Prozenten, um Oberflächenspannung zu vermindern.	0	1	2	3.5	5
Konzentration von Lecithin in Prozenten, um Oberflächenspannung zu vermindern.	0	0.01	0.02	0.03	0.05

Aus der Schule von *Lawrow* [4]) gingen eine Reihe von Arbeiten über Pharmakologie der Lipoide hervor. So fanden *Michailowsky*[5]) und *M. Lifschitz* [6]), daß Lecithine eine stimulierende Wirkung auf das Froschherz ausüben, wobei allmähliche, bisweilen sehr starke Vergrößerung der Herzschlagamplitude und Frequenzvermehrung auftreten; die Alternationen, sofern solche vorhanden waren, verschwanden. *M. Katznelson* [7]) sah bei Lecithinverdünnungen von 1 : 500 000 eine günstige Wirkung am normalen Herzen und in Konzentrationen von 1 : 100 000—1 : 50 000 eine deutlich belebende Wirkung des vergifteten Herzens, die sich in einer Amplitudenvergrößerung der Herzkontraktionen äußerte. Ferner beobachteten *Lawrow* und *v. Woronzow*[8]) an durch Alkohol, Chloralhydrat, Äther, Chloroform, Muscarin vergifteten Herzen eine deutlich belebende Wirkung mit Lecithin. *Wereschinin* [9]) erzielte am isolierten und durchströmten Froschherzen mit Serum oder Lecithin ein rascheres Eintreten des systolischen, bezw. diastolischen Strophantinherzstillstandes. Die Wirkung war aber deutlich abgeschwächt, wenn statt Serum Ätherextrakte aus diesem zur Verwendung gelangten. Ferner konnte *Breuer* [10]) feststellen, daß am

4) Lawrow. D. M.: Biochem. Z. 150, 177, 1924.
5) Michailowsky: (zitiert nach Lawrow, Biochem. Z. 150)
6) Lifschitz, M.: („ „ „ „ „ „)
7) Katznelson, M.: („ „ „ „ „ „)
8) Lawrow, D. M. u. v. Woronzow: Arch. intern. de Pharmac. et de Thérap. (zitiert nach Lawrow, Biochem. Z. 150).
9) Wereschinin, N.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 386, 1910.
10) Breuer, H.: Pflügers Arch. 199, 57, 1923.

gefensterten Frosch der Digitalisherzstillstand durch größere Lecithindosen verzögert wird, besonders dann, wenn Lipoid und Glykosid gleichzeitig gegeben wurden. *O. Loewi* [11]) beobachtete in früheren Versuchen, daß nebennierenlose Frösche, wahrscheinlich infolge Lipoidverlustes unter Vergiftungserscheinungen — vielleicht mit Cholin — eingehen. Er nahm deshalb an, daß die Lipoide „eine die Giftwirkung modifizierende Wirkung" haben könnten. Bei Lecithingabe (0,01 %), eine halbe Stunde vor Giftzufuhr, wurde die Cholinwirkung abgeschwächt. Auch die hubhöhenherabsetzende Wirkung des Pilocarpins wurde durch Lecithin vermindert. Bei gleichzeitiger Gift- und Lipoidzufuhr war die Giftwirkung abgeschwächt. *Loewi* schreibt den Lipoiden eine gegen Vagusgifte prophylaktische und therapeutische Wirkung zu. Man kann allerdings, wie das schon *A. J. Clark* nachgewiesen hat, durch bloße Steigerung des Calciumgehaltes in der Ringerlösung das Herz zur Erholung bringen. *Karasek* [12]) fand in Versuchen am Froschherzpräparat (R. temp. und R. escul.) nach *Straub*, daß Lecithin 1 : 1000 die Wirkung von Cholinchlorid, Cholinbromid, Acetylcholinchlorid und synthetischem Muscarin abschwächt, in dem Augenblick, in dem es in das Herz gelangt. Acetylcholinmengen, die normalerweise ein Froschherz zum Stillstand bringen, werden durch Lecithin vollkommen unwirksam. Der Vorgang ist aber reversibel, wenn wieder normale Durchströmungsflüssigkeit zur Anwendung gelangt. *Eggleton* [13]) sah mit einem sehr reinen Lecithin keine Wirkung am Froschherz. *Ziganow* [14]) konnte die aktive Wirkung der Lecithine am Froschherzen bestätigen (Konzentrationen 2 — 4 : 100 000 und 1 : 10 000 — 1 : 1000). Sie wirken positiv inotrop, die systolische Kraft wird regelmäßig vermehrt. Auf abgeschwächte Herzen wirken sie stärker. Höhere Konzentrationen wirken schädlich und führen zu systolischem Herzstillstand. Die optimale Konzentration ist 1 : 10 000. Dabei wird die Herzarbeit um 5—30 % gesteigert. Die Lecithine ändern aber am normalen Herzen weder Rhythmus noch Frequenz. *Ueda* [15]) beobachtete nach Lecithin (1 : 10 000 bis 1 : 200 000) am überlebenden Froschherzen eine Zunahme der Kontraktionshöhe, besonders der Systolenhöhe. Die Schlagzahl bleibt meist fast unverändert. Lecithin wirkt antagonistisch zum Acetylcholin, Chlorbarium, Kampher, Chloralhydrat, Saponinen. Anderseits sahen *Holobut* und *Bielinski* [16]) am unvorbehandelten Froschherzen mit Lecithin (0,5 : 100) eine positiv chrono- und inotrope Wirkung. Die optimale Konzentration liegt bei 1 : 1000. Am atropinisierten (0,0004:

11) Loewi, O.: Pflügers Arch. 187, 123, 1921.
12) Karasek, F.: C. r. Soc. Biol. Paris 117, 171, 1934 (siehe Rona 84, 154).
13) Eggleton, Ph.: Biochemical Journal. 20, 395, 1926.
14) Ziganow, Sw.: Z. exp. Med. 53, 73, 1926.
15) Ueda, J.: Japanese J. of Med. Sci. Pharmacol. 5, 45*, 1931.
16) Holobut, W. S. u. Z. Bielinski: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 199, 1933.

100) Froschherzen schlägt die vorher positiv chrono- und inotrope Wirkung des Lecithins in eine negative um. Die Autoren nehmen deshalb an, daß eine Affinität des Lecithins sowohl zum Sympathicus wie auch zum Parasympathicus besteht, wobei am nicht atropinisierten Herzen die Parasympathicushemmung stark überwiegt. *Scheiner* und *Tiefenau* [17]) erzielten mit einer 1%igen Kephalinlösung am isolierten Froschherzen einen diastolischen Herzstillstand, der durch Calciumzufuhr aufgehoben werden konnte. Anderseits wird Calciumstillstand durch Kephalin beseitigt. Kephalin stellt den Ausgangstonus und damit eine völlig normale Funktion her. Dem Kephalin kommt somit eine wichtige Rolle bei der physiologischen Wirkung der Ionen des Herzmuskels zu. *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* [18]) sahen keine Wirkung von reinem Lecithin am hypodynamischen Herzen, dagegen war die Kephalinwirkung sehr deutlich, dessen Ultrafiltrat weniger wirksam.

Aus den Versuchen von *Wereschinin* [9]) am isolierten und durchströmten Froschherzen scheint hervorzugehen, daß in einem Gemisch von Strophantin und Cholesterin-Lecithin der Eintritt des Herzstillstandes verzögert wird. *Danilewsky* [2]) fand, daß Cholesterin am Froschherzen ähnlich wie Lecithin, aber schwächer wirkt. Dagegen fand *A. J. Clark* [3]) nur eine schwache Cholesterinwirkung am Herzen. (Er glaubte allerdings, daß seine Cholesterinlösung lange gestanden habe und deshalb eine Dekomposition eingetreten sei). *Seel* [19]) stellte in ausgedehnten Versuchen fest, daß Cholesterin in einer Konzentration 1 : 100 000 zu einer geringen Steigerung der Herztätigkeit führt und bei 1 : 50 000 sofort eine kräftige Tonuszunahme hervorruft. Die dann später einsetzende Tonusverminderung kann durch Cholesterin 1 : 10 000 wieder behoben werden. Nach Auswaschen sinkt dann der Tonus sehr rasch bis zur Hälfte seiner ursprünglichen Hubhöhe, doch setzt nach Cholesterinzufuhr 1 : 1000 eine Tonussteigerung ein. Die obere Wirksamkeit liegt etwa bei 1 : 1 Million. Am vergifteten Herzen kann eine Kupfersulfatschädigung (1 : 200 000) durch Cholesterin wieder zur Norm gebracht werden. Ebenso kann eine Bariumchloridschädigung weitgehend gebessert werden. Beim Muscarin wird bei jeder Konzentration und beliebig langer Dauer der Vergiftung die Schädigung durch Cholesterinzugabe behoben. Bei der Muscarinvergiftung ist aber nach *Straub* [20]) die Wirkung nicht von einer bestimmten Menge im Herzen abhängig, sondern von dem Vorgang des Eindringens, dem „Muscaringefälle". *Handovsky* [21])

---

17) Scheiner, H. u. M. Tiefenau: C. r. Soc. Biol. Paris 115, 232, 1934.
18) Storm van Leeuwen, W. u. A. v. Szent Györgyi: J. of Pharmacol. 21, 85, 1923.
19) Seel, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 117, 282, 1926. 133, 129, 1928.
20) Straub, W.: siehe Meyer-Gottlieb 1933, Seite 9.
21) Handovsky, H.: Klin. Wschr. 1931 I, 1158.

ist es nie gelungen, am isolierten Froschherzen mit Cholesterin eine Steigerung der Tätigkeit zu erzielen. Er führt solche Leistungssteigerungen, sofern sie beobachtet wurden, auf unspezifische Wirkungen am unphysiologischen Objekt zurück.

In den pharmakologischen Versuchen von *Dresel* und *Sternheimer* [22]) wurde versucht, die *F. Kraus*'sche Theorie über den Ionenantagonismus und ihre Beziehung zum vegetativen Nervensystem zu stützen und zu erweitern. Am *Straub*'schen Froschherz wurde die Adrenalinwirkung (1 Tr. 1 : 10 000) durch Lecithin-Ringer 1 : 1000 herabgesetzt, durch Cholesterin die Adrenalinwirkung (1 : 100 000 bis 1 : 100 Millionen) verstärkt. Umgekehrt wurde die Cholinwirkung (1 Tr. 1 : 1000) durch Lecithin verstärkt, durch Cholesterin — in diesem Falle wurde Acetylcholin 1:10 Millionen angewandt — herabgesetzt. Ferner wurden die gleichen Resultate von den Autoren am *Laewen-Trendelenburg*'schen Froschpräparat erzielt: Lecithin hatte Erweiterung der Gefäße zur Folge (0,5 %, 0,3 % und 0,1 % Lecithin), Cholesterin (0,3 %) führte zu einer Verengerung der Gefäße. Nach Vorbehandlung mit Lecithin wurde die Adrenalinwirkung abgeschwächt, bei Vorbehandlung mit Cholesterin verstärkt. Anderseits wurde die Cholinwirkung durch Lecithinvorbehandlung verstärkt, durch Cholesterin abgeschwächt. Aus den Versuchsergebnissen wurde folgendes Bild konstruiert:

Vaguswirkung = Kalium = Cholin = Lecithinvermehrung.
Sympathicuswirkung = Calcium = Adrenalin = Cholesterinvermehrung.

Diese Versuche sind umstritten; z. B. sahen *Weiss* und *Paul* [23]) im klinischen Versuch eine Herabsetzung der Adrenalinwirkung bei vorheriger Cholesterinzufuhr. Ferner sah *O. Loewi* [11]) eine Verminderung der Cholinwirkung durch Lecithinzufuhr und betont gerade die prophylaktische und therapeutische Bedeutung der Lipoide gegenüber den Vagusgiften. Ebenso sah *Ueda* [15]) einen antagonistischen Einfluß des Lecithins auf die Acetylcholinwirkung. Nach *Mentl, Karasek* und *Kruta* [24]) hingegen wird am isolierten Froschherzen die Aktivität des Adrenalins erhöht, wenn man zuvor Cholesterin einwirken läßt.

In den Untersuchungen von *Ueda* am isolierten Froschherzen wurde bei einer Cholesterinkonzentration von 1 : 10 000 bis 1 : 400 000 eine Zunahme der Kontraktionshöhe, besonders der Systolenhöhe beobachtet, ohne daß die Herzfrequenz merklich verändert wurde. Neben dem Antagonismus zum Acetylcholin wurde ein solcher auch gegenüber dem Yohimbin und Chlorkalium beob-

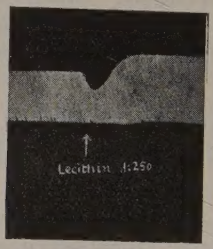
22) Dresel, K. und H. Sternheimer: Klin. Wschr. 1925 I, 816. Z. f. Klin. Med. 107, 739, 1928.
23) Weiss, St. u. B. Paul; Z. f. exp. Med. 60, 702, 1928.
24) Mentl, S., F. Karasek u. V. Kruta: Čas. lék. česk. 1934, 1133. (Rona 84, 606).

achtet. Dagegen fand er keinen sicheren Zusammenhang mit der Wirkung anderer Gifte wie Atropin, Kampher, Chloralhydrat etc. Ein Gemisch von Lecithin-Cholesterin 1:2 zeigte weder Lecithin- noch Cholesterinwirkung und verhielt sich wie gewöhnliche Ringerlösung. *Ueda* schreibt dem Cholesterin eine stärkere Herzwirkung als dem Lecithin zu.

II. Experimenteller Teil.

1. Die Wirkung des Lecithins am Straub'schen Froschherzen.

„Lecithinum purissimum ex ovo" — sauerstofffrei in Ampullen zu 0,5 g und 1,0 g abgefüllt (*Merck*), wurde jeweils am Versuchstage mit Frosch-Ringerlösung in eine 10%ige Emulsion gebracht. Während der Versuchszeit blieb die Emulsion stabil. Die obere Grenze der Wirksamkeit beträgt 1 : 1000.



Kurve 1

Bei einer Konzentration 1 : 250 wird die Hubhöhe des Herzens gegenüber dem Ausgangswert um 25% vergrößert, die Frequenz steigt von 88 pro Minute auf 98 pro Minute. Die Frequenzzunahme beträgt 12% (Kurve 1). Lecithin hat demnach positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung. Im allgemeinen ist nach einer kurz dauernden geringen Hubhöhenverminderung die volle Lecithinwirkung innerhalb der ersten Minute erreicht.

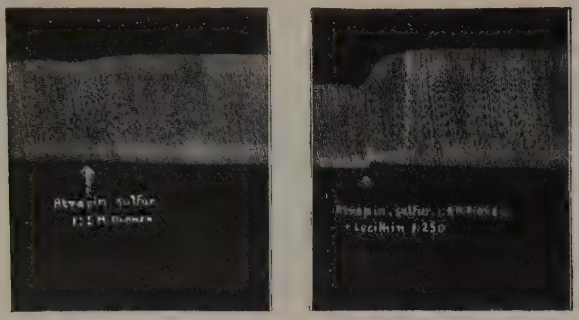
2. Wirkung einzelner Komponenten des Lecithinmoleküls.

Wir gingen dabei von der Fragestellung aus, ob die Lecithinwirkung auf bestimmte Komponenten seines Moleküls zurückzuführen ist. Dabei sahen wir, daß äquivalente Mengen von Cholin (Cholinchlorhydrat) wirkungslos waren. Cholinphosphat 1:10 000 und ebenso die Salze der Fettsäuren verminderten die Hubhöhe. Glycerinphosphorsäure 1:1000 führte zu einem irreversiblen diastolischen Herzstillstand.

3. Einfluß des Lecithins auf Pharmaka.

a) Alkaloide.

Es wurde jeweils eine bestimmte Konzentration mit bestimmter Wirkung ermittelt.



Kurve 2

Atropinum sulfuricum (Kurve 2): Bei einer Konzentration von 1 : 5 Millionen wird eine Steigerung der Hubhöhe um 9,1 % erreicht, die Schlagfrequenz nimmt um 24 % zu. Bei gleichzeitiger Zuführung von Lecithin 1:250 und Atropinum sulfuricum 1:5 Millionen, nimmt die systolische Kraft des Herzens um 39% gegenüber dem Ausgangswert zu, die Frequenzvermehrung beträgt 20 % pro Minute. Lecithin verstärkt die positiv inotrope und chronotrope Wirkung des Atropins.

Pilocarpinum hydrochloricum: Bei einer Konzentration von 1 : 2 Millionen nimmt die Hubhöhe bei gleichbleibender Frequenz um 10% ab. Die Hubhöhenverminderung läßt sich durch wiederholtes Auswaschen nicht beseitigen. Bei Zufuhr von Lecithin 1:250 steigt die systolische Kraft um 53 % gegenüber dem Ausgangswert an.

Physostigminum salicylicum: Eine Konzentration von 1 : 1 Million ruft Verminderung der systolischen Kraft um 19 % hervor, die erst nach dem Auswaschen sichtbar wird. Die Frequenz bleibt unverändert. Gleichzeitige Gabe von Physostigmin 1:1 Million und Lecithin 1:250 vermehrt die Hubhöhe um 92%, die Frequenz um 40 % gegenüber dem Ausgangswert.

Morphinum hydrochloricum: Die Konzentration 1:500 vermindert die Hubhöhe um 60 %, bei konstanter Frequenz. Lecithinzufuhr: 1:100 führt nahezu den Ausgangstonus herbei. Das Lecithin wurde ohne Auswaschen hinzugegeben. Werden Morphin 1:500 und Lecithin 1:100 gleichzeitig gegeben, so nimmt die Hubhöhe um 30 % ab, es tritt aber eine Arhythmie auf.

Zusammenfassung: 1. Die positiv inotrope und chronotrope Atropinwirkung wird durch Lecithin verstärkt.

2. Die negativ inotrope Wirkung von Pilocarpin, die auch nach wiederholtem Auswaschen besteht, wird durch Lecithin beseitigt.

3. Ebenso wird der negativ inotrope Effekt des Physostigmins bei gleichzeitiger Gabe von Gift und Lecithin verhindert, hinzu kommt noch eine Vermehrung der Schlagfrequenz.

4. Die Herabsetzung der Hubhöhe durch Morphin wird durch Lecithin behoben. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Morphin und Lecithin wird die Giftwirkung abgeschwächt.

b) Narkotika.

Äthylalkohol: Die Alkoholkonzentration bezieht sich auf Volumenprozente. Die schädigende Alkoholkonzentration für das Froschherz liegt zwischen 1:100—1:20 Volumenprozent.

Beispiel: Bei einer Konzentration 1:100 Verminderung der Hubhöhe um 53 %, Frequenz unverändert. Lecithinzusatz 1:100 vergrößert nach vorübergehender Hubhöhenverminderung die Herzkraft, nach 100 Sekunden ist der Ausgangswert wieder erreicht. Nach dem Auswaschen Hubhöhenverminderung. Bei gleichzeitiger Verwendung von Alkohol 1:100 und Lecithin 1:100 ist die Tonusverminderung prozentual geringer, sie beträgt 24 %. Die Schädigung höherer Alkoholkonzentrationen wird durch Lecithin auch abgeschwächt. Bei vorangehender Gabe von Lecithin wird die Alkoholschädigung nur in geringem Ausmaße verhindert.

Die Alkoholkonzentration, die zur Schädigung eines Froschherzens benötigt wird, entspricht ungefähr den Angaben von *Vernon* [25]).

Äther pro Narkosi: Es wurde im Schüttelapparat eine 0,5%ige (Vol.%) Lösung in Ringer hergestellt. Diese Konzentration verursachte eine Tonusabnahme um 11 % und eine Verminderung der Frequenz von 19 %. Diese Konzentration entspricht auch den Angaben in der Literatur [26]).

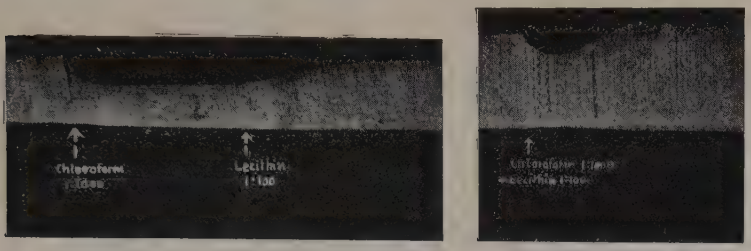
Gleichzeitiges Hinzufügen von Lecithin 1:100 und Äther 1:200 bedingen nach vorübergehender Tonusabnahme einen Anstieg der Hubhöhe über den Ausgangswert und hernach wieder allmähliche Verminderung. Wird zuvor Lecithin gegeben, so kommt die Ätherschädigung nicht zur Entfaltung. Auch die Frequenz bleibt unbeeinflußt.

Chloroform (Kurve 3): Durch 2stündiges Schütteln im Schüttelapparat wurde eine 2promillige (Vol.%) Chloroform-Ringer-Lösung hergestellt. Nach Chloroform 1:1000, Verminderung der Frequenz um 25 % und der Hubhöhe um 38 %. Nach der

25) Vernon, H. N.: J. of Physiol. 43, 325, 1911—1912 (zitiert nach Heffter, Handb. d. exp. Pharmak. Bd. 1, S. 312, 1923).

26) Handbuch der exp. Pharmak. Bd. 1, 236, 1923.

Lecithinzufuhr 1:100 steigen Tonus und Frequenz bis zum Ausgangswert an. Werden Chloroform 1:1000 und Lecithin 1:100 gleichzeitig hinzugegeben, so sieht man nach kurzdauernder Tonusverminderung eine Vergrößerung der Hubhöhe ohne Frequenzveränderung. Wird das Herz mit Lecithin vorbehandelt, so tritt nach Chloroformzugabe eine Tonusverminderung um 22 % auf, die allmählich nahezu wieder abklingt.



Kurve 3

Zusammenfassung: 1. Lecithin vermag die tonusherabsetzende Wirkung von Alkohol, Chloroform und Äther abzuschwächen, bezw. aufzuheben.

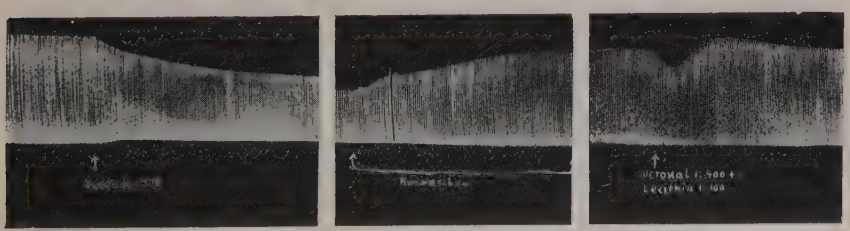
2. Die lähmende Wirkung dieser Narkotika wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Lecithin am deutlichsten bei Äther und Chloroform gehemmt.

3. Diese unterschiedliche Beeinflussung der Giftwirkung von Alkohol einerseits, Äther und Chloroform anderseits durch Lecithin, dürfte sowohl auf die verschiedenen angewandten Konzentrationen, wie auch auf die verschiedene Löslichkeit dieser Pharmaka in Lecithin zurückzuführen sein.

c) Hypnotica.

Veronal-Natrium: Eine Veronalnatriumkonzentration von 1:500 bewirkt eine geringe Tonusherabsetzung, die durch Lecithin nicht aufgehoben wird. Die Wirkung ist auswaschbar.

Veronal: Veronal 1:400 setzt die Hubhöhe um 32 % herab, die Schlagfrequenz bleibt konstant. Bei gleichzeitiger Applikation von Veronal 1:400 und Lecithin 1:100 sieht man nach kurzdauernder Senkung des Tonus eine Erhöhung der Hubhöhe, schließlich wird der Ausgangswert erreicht (Kurve 4).



Kurve 4

Luminal-Natrium: Konzentration 1:1000 verursachte Tonusabnahme, die durch Lecithin nicht aufhebbar war. Nach dem Auswaschen erholte sich das Herz wieder.

Zusammenfassung: 1. Veronalnatrium, Veronal und Luminalnatrium vermindern die systolische Kraft des Froschherzens.

2. Durch Lecithin wird die Veronalnatrium- und Luminalnatriumwirkung nicht beeinflußt, dagegen wohl die des Veronals. Auch hier dürfen wir eine verschiedene Affinität dieser Pharmaka zum Lecithinmolekül annehmen.

d) Adrenalin, Cholin und Acetylcholin.

Adrenalin: Die Lösungen wurden jeweils frisch aus Adrenalinum hydrochloricum 1promillig zubereitet. Bei einer Konzentration von 1:50 Millionen stieg die Hubhöhe um 11 % an. Nach dem Auswaschen wieder ursprünglicher Tonus. Bei Zufuhr von Adrenalin 1:50 Millionen und Lecithin 1:250 gleicher Anstieg der Hubhöhe wie unter Adrenalin allein. Nach dem Auswaschen normale Hubhöhe. Wurde Lecithin 1:250 gegeben, so stieg die Hubhöhe um 5,5 % an, um allmählich zum Ausgangswert zurückzukehren. Lecithin wirkt somit am Froschherzen ähnlich wie Adrenalin, ohne dessen Wirkung aber zu verstärken.

Acetylcholin: Die in Ampullen zu 0,1 g abgefüllte Trockensubstanz (Acetylcholin Hoffmann-La Roche) wurde für die Versuche immer frisch gelöst. Acetylcholin, Konzentration 1:100 Millionen, führt nach 1 Minute zum diastolischen Herzstillstand, nach 5 Minuten setzen wieder spontane Kontraktionen ein, wobei die ursprüngliche Hubhöhe nahezu erreicht wird (−9,5 %). Werden Acetylcholin 1:100 Millionen und Lecithin 1:100 zusammengegeben, so kommt es nach gleicher Zeit zum diastolischen Stillstand, allmählich kommt es zu Spontankontraktionen und nach 140 Sekunden wird der Ausgangstonus erreiht.

Cholin: Cholinchlorid, Konzentration 1:500, verursacht einen diastolischen Herzstillstand, nach 2 Minuten kommt es wieder zu spontanen Herzkontraktionen. Werden Cholin 1:500 und Lecithin 1:100 gleichzeitig gegeben, so kommt nur die Cholinwirkung zur Geltung, ebenso bei Vorbehandlung des Herzens mit Lecithin.

Zusammenfassung: 1. Lecithin hat keinen Einfluß auf die Adrenalinwirkung.

2. Der diastolische Acetylcholinherzstillstand wird durch Lecithin verkürzt, die Acetylcholinwirkung wird somit abgeschwächt.

e) Herzglykoside.

Digitalis: Es wurde Digalen (Hoffmann-La Roche) verwendet, Konzentration: 1 Froschdosis. Zuerst Verstärkung der Systole, dann Tonusabnahme, zuletzt diastolischer Herzstillstand. Nach dem Herzstillstand wurde während 20 Minuten mehrfach mit Ringerlösung ausgewaschen (einmal pro Minute). Bei späterer Zugabe von Lecithin 1:100 erholte sich das Herz nicht, die Digitalisvergiftung war nicht aufhebbar.

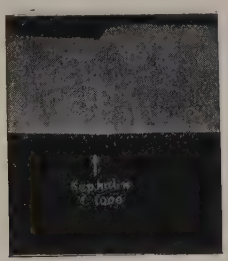
Strophantin: 0,05 mg Strophantin (Boehringer) führt zu Herzstillstand in Mittelstellung. Der Herzstillstand war durch Auswaschen mit Ringerlösung nicht zu beseitigen (es wurde während 20 Minuten einmal pro Minute ausgewaschen). Danach wurde Lecithin 1:100 hinzugegeben. Der Herzstillstand wurde nicht aufgehoben.

Zusammenfassung: Die Herzschädigung durch Digitalis und Strophantin ist durch Lecithin nicht zu beseitigen.

4. Wirkung des Kephalins auf das Straub'sche Froschherz.

Es wurde Kephalin aus Herzmuskel benutzt. Die Emulsion wurde für die Versuche immer frisch hergestellt und war während der Versuchszeit stabil. Die geeignete Konzentration war 1:1000. Höhere Konzentrationen schäumten zu stark.

Das Kephalin wirkt ähnlich wie Lecithin. Bei einer Konzentration 1:1000 Anstieg der Hubhöhe um 14 %, bei unveränderter Schlagfrequenz. Am hypotonischen Herzen ist die Wirkung bei gleicher Konzentration stärker (Kurve 5).



Kurve 5

5. Einfluß des Kephalins auf Pharmaka.

a) Alkaloide.

Atropin: Atropinum sulfuricum, Konzentration 1:100 000, verursacht Steigerung der Hubhöhe um 50 %, bei gleichbleibender Schlagfrequenz. Kephalin 1:1000 hatte keinen Einfluß auf die Atropinwirkung.

Pilocarpin: Pilocarpinum hydrochloricum 1:50 000 bedingt Abfall der Hubhöhe um 9 %. Nach dem Auswaschen erholte sich das Herz nicht. Nach Zugabe von Kephalin 1:1000 stieg die Hubhöhe etwas an (3%). Pilocarpin 1:50 000 und Kephalin 1:1000 verhindern die Tonusabnahme nicht.

Physostigmin: Konzentration 1:10 000 setzt die Hubhöhe um 33 % herab. Bei Zugabe von Kephalin 1:1000 Anstieg der Hubhöhe zur Norm. Nach dem Auswaschen war die Hubhöhe etwas vermindert. In einem weiteren Versuch wurden Physostigmin 1:10 000 und Kephalin 1:1000 gleichzeitig gegeben, dabei geringe vorübergehende Verminderung des Tonus.

Morphin: Konzentration 1:500 verursachte eine Abnahme der Hubhöhe um 29 %, mit nachfolgender Arhythmie. Kephalin 1:100 verstärkte die Hubhöhe um 18%. Nach dem Auswaschen wurde gleichzeitig Morphin 1:500 und Kephalin 1:1000 gegeben. Die Hubhöhe nahm nur noch um 10 % ab.

Zusammenfassung: 1. Die tonuserregende Wirkung des Atropins bleibt durch Kephalin unbeeinflußt.

2. Die Pilocarpintonusverminderung wird durch Kephalin in geringem Ausmaße abgeschwächt.

3. Die Hubhöhenverminderung von Physostigmin wird durch Kephalin zur Norm gebracht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Physostigmin und Kephalin wird die Giftwirkung herabgesetzt.

4. Die Morphinhypotonie wird durch Kephalin verringert. Gleichzeitige Zufuhr von Morphin und Kephalin vermindern den hypodynamischen Einfluß des Morphins.

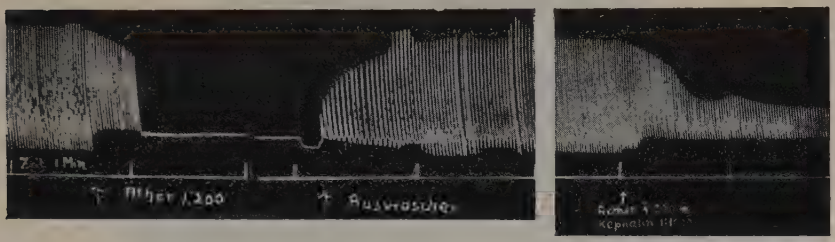
b) Narkotica.

Alkohol: Äthylalkohol, Volumenkonzentration 1:50, setzt die Hubhöhe um 25 % herab. Nach Zugabe von Kephalin 1:1000 Anstieg um 20%. Die Erholung ist hier nicht vollständig. Die Schlagfrequenz bleibt konstant. In einem zweiten Versuch haben wir Alkohol 1:50 und Kephalin 1:1000 gleichzeitig gegeben. Die Hubhöhe verminderte sich um 16 %.

Chloroform: Eine Volumenkonzentration 1:5000 setzte die Hubhöhe um 40 % herab, die systolische Kraft des Herzens nahm aber spontan wieder zu. Ohne vorheriges Auswaschen wurde Kephalin 1:1000 hinzugefügt. Aus dem Verlauf der Kurve geht nicht hervor, daß Kephalin die Erholung des Herzens beschleunigt. In einem zweiten Versuch wurde die gleiche Chloroformkonzentration (1:5000) zusammen mit Kephalin 1:1000 gegeben, Verminderung der Hubhöhe um 21 %.

Äther: Eine Volumenkonzentration von Äther 1:200 verursachte innerhalb einer halben Minute diastolischen Herzstillstand, der durch Auswaschen beseitigt werden kann. Geben wir wieder

die gleiche Dosis Äther und nach dem Eintreten des diastolischen Herzstillstandes Kephalin 1:2000, so setzt nach 2½ Minuten die Herzaktion wieder ein. In einem weiteren Versuch wurden Äther 1:200 und Kephalin 1:1000 gleichzeitig gegeben. Dabei wurde wohl eine Abnahme der Hubhöhe um 70 %, aber kein Herzstillstand beobachtet. Die Abnahme der Hubhöhe verschwand allmählich unter Verlangsamung der Herzfrequenz (Kurve 6).



Kurve 6

Zusammenfassung: 1. Kephalin schwächt die Alkoholwirkung ab, noch deutlicher bei gleichzeitiger Zufuhr beider Substanzen.

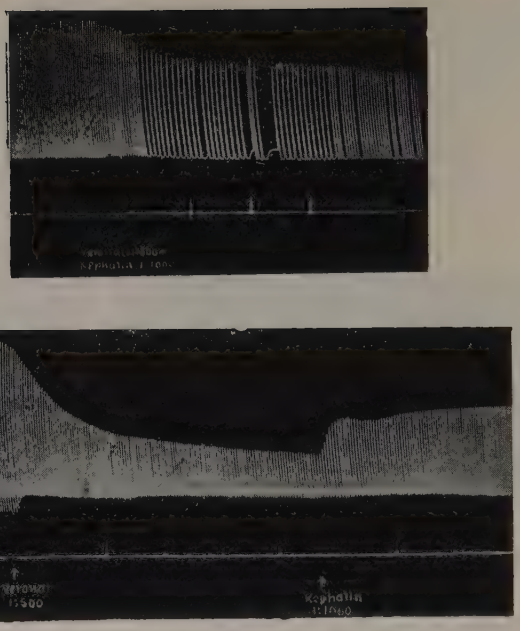
2. Die Chloroformschädigung wird durch nachherige Kephalinzufuhr nicht beeinflußt. Werden beide Pharmaka zusammen gegeben, so wird die hypodynamische Wirkung des Chloroforms vermindert.

3. Der diastolische Herzstillstand durch Äther wird durch Kephalin aufgehoben. Wenn Kephalin und Äther zusammen gegeben werden, tritt nur Verminderung der systolischen Kraft, aber kein Herzstillstand auf. Kephalin bremst die Ätherwirkung ab.

c) Hypnotica.

Veronal-Natrium: Eine Konzentration von Veronal-Natrium 1:100 rief deutliche Abnahme der Hubhöhe hervor, die durch Kephalin 1:1000 unbeeinflußt bleibt. Bei gleichzeitiger Zugabe von Veronalnatrium 1:100 und Kephalin 1:1000 nahm die Herzkraft ebenso stark ab, wie unter Veronalnatrium allein. Nach dem Auswaschen erholte sich das Herz wieder. Bei Veronalnatriumzugabe nahm die Hubhöhe um 15 %, bei Veronalnatrium-Kephalinzugabe um 16 % ab.

Veronal: Bei einer Veronalkonzentration 1:500 nahm die Hubhöhe um 73 % ab. Bei der späteren Zugabe von Kephalin 1:1000 Zunahme des Tonus um 34 %. Bei gleichzeitigem Hinzufügen von Veronal 1:500 und Kephalin 1:1000 sinkt die Hubhöhe um 2 %, die Frequenz nimmt um 44 % ab (Kurve 7).



Kurve 7

Luminal-Natrium: Die Konzentration 1:1000 vermindert den Tonus um 15 %. Kephalin 1:1000 konnte diese Tonusverminderung nicht abschwächen. Nach dem Auswaschen erholte sich das Herz. Bei gleichzeitiger Zugabe von Luminalnatrium 1:1000 und Kephalin 1:1000 nahm die Hubhöhe um 13,8 % ab.

Zusammenfassung: 1. Kephalin hat keinen Einfluß auf die Veronalnatriumschädigung, auch nicht bei gleichzeitiger Zufuhr mit dem Gifte.

2. Kephalin erhöht die systolische Kraft des Herzens nach Veronal, es schwächt dessen tonusvermindernde Wirkung ab, wenn es mit dem Veronal zusammen gegeben wird. Die Herzfrequenzabnahme ist aber größer als unter Veronal allein.

3. Auf die Hubhöhenverminderung des Luminalnatriums hat das Kephalin keinen Einfluß.

d) Adrenalin, Cholin und Acetylcholin.

Adrenalin: Adrenalinum hydrochloricum 1:10 Millionen erhöht die Hubhöhe um 13%. Bei nachheriger Zugabe von Kephalin 1:1000 wird die Adrenalinwirkung nicht beeinflußt. Nach dem Auswaschen ging die Hubhöhe auf den ursprünglichen Wert zurück. In einem zweiten Versuch wurden Adrenalin 1:10 Millionen und Kephalin 1:1000 gleichzeitig gegeben. Die Hubhöhe stieg um 47 % an.

Cholin: Eine Cholinchloridkonzentration 1:1000 führt zu einem vorübergehenden diastolischen Herzstillstand. Kephalin 1:1000 beeinflußt diese Wirkung nicht. Werden Kephalin 1:1000 und Cholin 1:1000 zusammen gegeben, so kommt es auch zu einem diastolischen Herzstillstand.

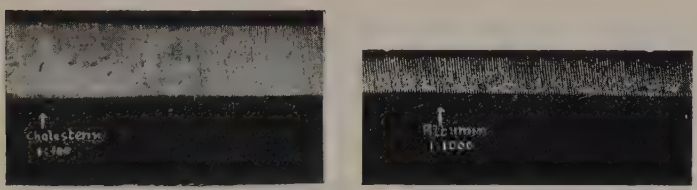
Acetylcholinchlorid: Konzentration 1:10 Millionen führt zu diastolischem Herzstillstand, der durch Kephalin 1:1000 nicht beseitigt wird.

Zusammenfassung: 1. Durch Kephalin wird die systolische Wirkung des Adrenalins nicht verändert.

2. Kephalin ist wirkungslos auf die Cholin- und Acetylcholinwirkung am Froschherzen.

6. Wirkung des Cholesterins auf das Straub'sche Froschherz.

Cholesterin läßt sich mit Ringerlösung nicht in eine stabile Emulsion bringen, da es sofort durch die Elektrolyte ausgefällt wird. Ein geeigneter Stabilisator ist Albumin. Wir verwendeten Albumin aus Blut (Schering-Kahlbaum) im Verhältnis 1:10 zu Cholesterin. Die Emulsion, die stets frisch hergestellt wurde, war während der Versuchszeit stabil. Albumin allein hat keinen Einfluß auf das Froschherz. Die Wirkung von Cholesterin ist sehr gering (Kurve 8). Bei einer Konzentration 1:100 setzt all-



Kurve 8

mählich eine minimale Tonusverminderung ein, Abnahme der Hubhöhe um 6%. Eine Konzentration von 1:100 000 scheint auch keinen wesentlichen Einfluß auf das Straub'sche Froschherz zu haben.

a) Wirkung der Lecithin-Cholesterin-Kombination.

Es wurde eine 10%ige Cholesterin-Lecithinemulsion hergestellt. Bei einer Konzentration 1:100 trat nach vorübergehender geringer Tonuserhöhung eine Verminderung der Hubhöhe mit nachfolgendem diastolischem Herzstillstand auf, der auswaschbar ist, der Anfangs-

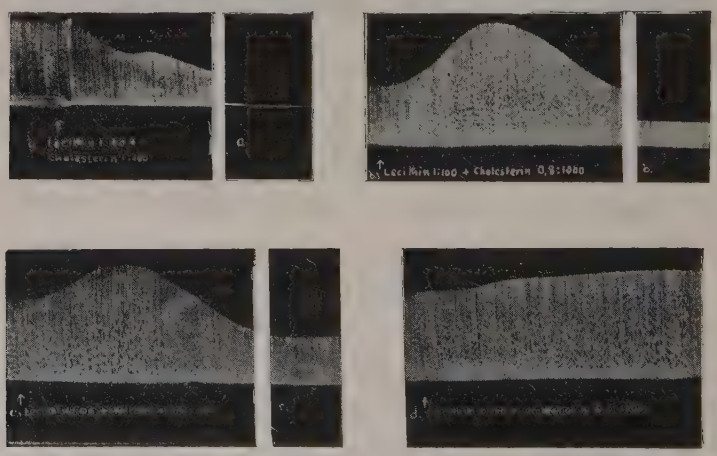
tonus wird nicht mehr erreicht. Diese Wirkung kann nur auf das Cholesterin zurückzuführen sein, da Lecithin in dieser Konzentration nie eine Tonusverminderung hervorruft.

Die Versuche wurden nun so weitergeführt, daß bei konstanter Lecithinkonzentration die Cholesterinmenge vermindert wurde. Je kleiner die Cholesterinkonzentration, umso geringer dessen hypodynamische Wirkung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2.

Lecithin-Konzentration	Cholesterin-Konzentration	Hubhöhenabnahme in	
		mm	%
1:100	1:100	Diastolischer Herzstillstand	100
1:100	0,8:1000	13,5 auf 6,0=7,5	55
1:100	0,7:1000	18,5 auf 15,0=3,0	19
1:100	0,5:1000	20,0 auf 19,0=1,0	5

Wie aus der Tabelle hervorgeht, liegt die noch wirksame Cholesterinkonzentration unter 1:2000, bei einer Lecithinkonzentration 1:1000. Es ist noch hervorzuheben, daß sich bei höheren Cholesterinkonzentrationen als 1:100 das Herz nicht vollständig erholt. Diese Versuche machen es wahrscheinlich, daß das Cholesterin dem Lecithin entgegenwirkt (Kurve 9).



Kurve 9

Zusammenfassung: 1. Cholesterin allein ist am isolierten Froschherzen fast wirkungslos.

2. In einem Lecithin-Cholesteringemisch 1:100 tritt bei gleichen Mengen beider Körper diastolischer Herzstillstand auf. Bei gleichbleibender Lecithinkonzentration 1:100 und abnehmender Cholesterinkonzentration geht die hubhöhenvermindernde Wirkung des Cholesterins zurück. Sie verschwindet ganz bei einer Cholesterinkonzentration unter 1:2000, d. h. bei einem Verhältnis 1:20.

7. Einfluß des Cholesterins auf die Wirkung einiger Pharmaka.

a) Alkaloide.

Atropin: Atropinum hydrochloricum, Konzentration 1:100 000 verursacht eine Zunahme der Hubhöhe um 9 %. Die Schlagfrequenz nimmt um 24 % zu. Nach Zugabe von Cholesterin 1:100 wird der Tonus um 45 % herabgesetzt, ohne Veränderung der Schlagfrequenz. Werden Atropin 1:100 000 und Cholesterin 1:1000 zusammen gegeben, so sehen wir eine Hemmung der Atropinwirkung.

Physostigmin: Physostigminum salicylicum 1 : 1000 bewirkt Abnahme der Hubhöhe um 9 %. Bei späterer Zugabe von Cholesterin 1:100 wurde die Hubhöhe weiter vermindert. Die Wirkung war auswaschbar, das Herz erholte sich rasch. In einem zweiten Versuch haben wir Physostigmin 1:1000 und Cholesterin 1:100 zusammen gegeben, Abnahme der Hubhöhe um 29 %.

Pilocarpin: Bei einer Konzentration von Pilocarpinum hydrochloricum 1:50 000 beträgt die Abnahme der Hubhöhe 20 %. Durch nachherige Zugabe von Cholesterin 1:100 blieb die Pilocarpinwirkung unbeeinflußt. Nach dem Auswaschen Erholung des Herzens. In einem weiteren Versuch wurde die Kombination von Pilocarpin 1:50 000 und Cholesterin 1:100 gegeben. Auch hier nahm die Hubhöhe ab und zwar um 22 %.

Morphin: Morphinum hydrochloricum, Konzentration 1:500, verursacht eine Abnahme der Hubhöhe um 45 %. Diese Wirkung ist auswaschbar, aber es tritt immer eine vorübergehende Arhythmie auf. Gibt man Cholesterin 1:100 vor dem Auswaschen, so sehen wir eine vorübergehende Steigerung des Tonus, die Arhythmie bleibt bestehen. Werden Morphin 1:500 und Cholesterin 1:100 zusammen gegeben, so sehen wir eine Abnahme des Tonus um 30 %.

Zusammenfassung: 1. Cholesterin verhindert die Tonusverstärkung des Atropins.

2. Cholesterin verstärkt die hypodynamische Wirkung des Physostigmins.

3. Die Hubhöhenverminderung durch Pilocarpin bleibt bei gleichzeitiger und nachheriger Cholesterinzufuhr unbeeinflußt.

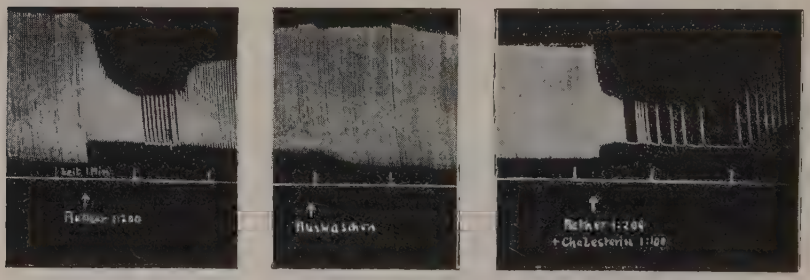
4. Der hypotonische Morphineffekt wird durch gleichzeitige Cholesteringabe vermindert, durch nachherige Cholesterinverabreichung wird die systolische Kraft des Herzens vermehrt, die Morphinarhythmie bleibt bestehen.

b) Narkotica.

Alkohol: Volumenkonzentration 1:50 verursachte einen diastolischen Herzstillstand, welcher durch Cholesterin 1:100 nicht beeinflußt wird; beim Auswaschen erholte sich das Herz rasch. Bei der Kombination Alkohol 1:50 und Cholesterin 1:100 zeigte sich ein leicht auswaschbarer diastolischer Herzstillstand.

Chloroform: Volumenkonzentration 1:5000 erzeugt eine Abnahme der Hubhöhe um 32%. Die Wirkung ist leicht auswaschbar. Bei der Kombination Chloroform 1:5000 und Cholesterin 1:100 war die Hubhöhe um 22 % vermindert.

Äther: Eine Ätherkonzentration 1:200 verursacht starke Tonuabnahme, die nach 90 Sekunden nachläßt; allmählich wird der Anfangswert wieder erreicht. Die Schlagfrequenz wird um 50 % herabgesetzt, aber kehrt nach dem Auswaschen zur Norm zurück. Werden Äther 1:200 und Cholesterin 1:100 zusammen gegeben, so sieht man die gleiche Wirkung wie unter Äther allein. Cholesterin scheint keinen Einfluß auf die Ätherwirkung zu haben (Kurve 10).



Kurve 10

Zusammenfassung: 1. Cholesterin hat keine Wirkung auf die Äther- und Alkoholschädigung, es scheint die Chloroformwirkung etwas abzuschwächen.

Hypnotica.

Veronal-Natrium: Veronalnatrium in einer Konzentration von 1:100 verursacht geringe Tonusabnahme, die durch nachherige Zugabe von Cholesterin 1:100 verstärkt wird. Bei der

gleichzeitigen Zufuhr von Veronalnatrium 1:100 und Cholesterin 1:100 sehen wir wieder eine Verstärkung der Veronalnatriumwirkung.

Veronal: Konzentration 1:500 verursacht Tonusverminderung um 75 %, die durch nachherige Zugabe von Cholesterin 1:100 unverändert bleibt. Fügt man Veronal 1:500 und Cholesterin 1:100 zusammen hinzu, so wird die Hubhöhe wieder um 75 % vermindert.

Luminal-Natrium: Luminalnatrium in einer Konzentration von 1:1000 verursachte eine Abnahme der Hubhöhe um 16 %. Die Verminderung der systolischen Kraft blieb nach Zugabe von Cholesterin 1:100 bestehen. Nach dem Auswaschen erholte sich das Herz vollständig. Bei der Kombination Luminalnatrium 1:1000 und Cholesterin 1:100 nahm die Hubhöhe um 26 % ab. Die Hubhöhenverminderung ließ sich durch Auswaschen beseitigen.

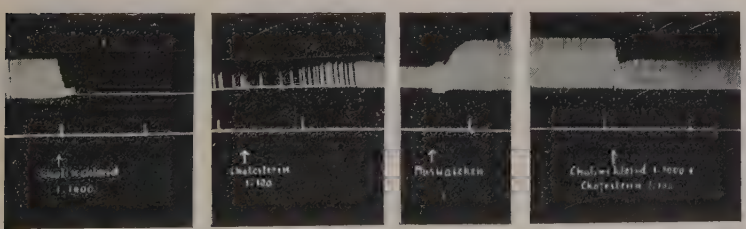
Zusammenfassung: 1. Die hypodynamische Wirkung des Veronals wird durch Cholesterin nicht beeinflußt.

2. Die Wirkung des Veronalnatriums und Luminalnatriums wird durch Cholesterin verstärkt.

d) Adrenalin, Cholin und Acetylcholin.

Adrenalin: Bei einer Konzentration 1:1 Million nimmt die Hubhöhe um 22 % zu, bei gleichbleibender Frequenz. Nachherige Zufuhr von Cholesterin 1:100 ist ohne Einfluß. Bei gleichzeitiger Zugabe von Adrenalin 1:1 Million und Cholesterin 1:100 beträgt die Vermehrung der systolischen Kraft 21 %.

Cholinchlorid: Konzentration von 1:1000 verursacht eine starke Tonusabnahme mit nachfolgendem diastolischen Herzstillstand. Nach Cholesterin 1:100 scheint die Cholinwirkung rasch abzuklingen, der Anfangstonus wird aber erst nach dem Auswaschen erreicht. Werden Cholin 1:1000 und Cholesterin 1:100 gleichzeitig gegeben, so sehen wir eine Tonusverminderung um 50 % (Kurve 11).



Kurve 11

Acetylcholin: Konzentration 1:10 Millionen macht eine Verminderung der Hubhöhe um 50%, mit nachfolgender Arhythmie. Die Hubhöhenverminderung wird durch Cholesterin 1:100 abgeschwächt. Werden Acetylcholin 1:10 Millionen und Cholesterin 1:100 zusammen gegeben, so beträgt die Abnahme der Hubhöhe 23 %, es kommt zu keiner Arhythmie.

Zusammenfassung: 1. Cholesterin hat keinen Einfluß auf die Adrenalinhyperdynamie.

2. Cholesterin vermindert den diastolischen Effekt von Cholin und Acetylcholin. Es verhindert die Acetylcholinarhythmie.

Es wurde am Straub'schen Froschherzen die Wirkung von Lecithin, Kephalin und Cholesterin geprüft. Außerdem wurde deren Einfluß auf die Wirkung verschiedener Pharmaka untersucht.

Die einzelnen Komponenten des Lecithinmoleküls wirken in äquivalenter Menge nicht auf das Froschherz oder setzen dessen Tonus bis zum diastolischen Herzstillstand herab.

Lecithin 1:250 und Kephalin 1:1000 fördern die systolische Kraft des Froschherzens. Nach Lecithinzufuhr wird auch die Schlagfrequenz vermehrt. Zur Erreichung eines Lecithineffektes benötigten wir höhere Konzentrationen als die meisten Autoren. Eine Vergrößerung der Herzamplitude wurde auch von *Danilewsky* [2]), *Clark* [3]), *Loewi* [11]), *Ziganow* [14]), *Ueda* [15]), *Holobut* und *Bielinski* [16]) beobachtet. *Ziganow* und *Ueda* sahen keine Frequenzvermehrung nach Lecithinzufuhr. Nach den Versuchen von *Eggleton* [13] war reinstes Lecithin wirkungslos. Unsere Versuche stehen nicht im Einklang mit den Ergebnissen von *Dresel* und *Sternheimer* [22]), die mit Lecithin einen diastolischen Herzstillstand erzielten.

Mit Kephalin haben *Storm van Leeuwen* und *Szent Györgyi* [18]) besonders am hypodynamischen Herzen eine stimulierende Wirkung erreicht. Anderseits fanden *Scheiner* und *Tiefenau* [17]) mit Kephalin (aus Ochsenhirn) einen diastolischen Herzstillstand. *Eggleton* [13]) sah mit einem sehr reinen Kephalinpräparat überhaupt keine Herzreaktion.

Cholesterin ist am isolierten Froschherzen nahezu wirkungslos. Unsere Versuchsergebnisse decken sich mit den Angaben von *Handovsky* [21]). Den stimulierenden Effekt, den *Danilewsky* [2]), *Dresel* und *Sternheimer* [22]), *Seel* [19]), *Ono* [27]), *Ueda* [15]) beobachteten, konnten wir nicht feststellen.

In einem Lecithin-Cholesterin-Gemisch führt Zunahme des Cholesterins zu einer Verminderung der Herzkraft bis zum diastolischen Stillstand. Bei entsprechender Verminderung des Chol-

27) Ono, S.: Japanese J. of Med. Sci. Pharmacol. 5, 79*, 1931.

esteringehaltes und gleichbleibender Lecithinkonzentration kommt es zu einer Vergrößerung der Hubhöhe. Das Mengenverhältnis, sowie das Versuchsergebnis stimmen mit den Versuchen von *Ueda* [15]), *Dresel* und *Sternheimer* [22]) nicht überein. Durch Lecithin wird die tonussteigernde und frequenzvermehrende Wirkung des Atropins verstärkt, durch Kephalin bleibt sie unbeeinflußt, Cholesterin verringert die Atropinwirkung. *Ueda*[15]) sah keine Verstärkung der Atropinwirkung mit Lecithin. *Holobut* und *Bielinski* [16]) fanden am atropinisierten Herzen eine Lähmung mit Lecithin.

Die negativ inotrope Reaktion nach Physostigmin wird durch Lecithin und Kephalin aufgehoben, durch Cholesterin verstärkt.

Lecithin und Cholesterin haben keinen Einfluß auf die sympathicotrope Wirkung des Adrenalins am Herzen. Kephalin steigert den Adrenalineffekt. Der Lecithinversuch stimmt mit den Angaben von *Ueda* [15]) überein, steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von *Dresel* und *Sternheimer* [22]). Unsere Versuche sind auch nicht in Einklang zu bringen mit denen von *Dresel* und *Sternheimer, Ueda, Mentl* und *Mitarbeiter* [24]), die nach Cholesterinzufuhr eine Verstärkung der Adrenalinwirkung beobachteten.

Lecithin verkürzt die Zeit des Acetylcholinherzstillstandes, Cholesterin schwächt dessen parasympathicotrope Wirkung ab, Kephalin hat keinen Einfluß auf die Acetylcholinwirkung. Die Cholinreaktion wird durch Lecithin und Kephalin nicht verändert, durch Cholesterin abgeschwächt. *Ueda* [15]) betrachtet das Lecithin als Antagonisten des Acetylcholins, *Loewi* [11]) und *Karasek* [12]) sahen eine Hemmung der Cholinwirkung mit Lecithin, *Dresel* und *Sternheimer* [22]) fanden damit eine Förderung.

Die tonusherabsetzende Wirkung von Äther, Chloroform und Alkohol wird durch Lecithin und Kephalin abgeschwächt oder aufgehoben. Am geringsten ist der Einfluß auf die Alkoholschädigung. Die Unterschiede in der Reaktion sind am ausgeprägtesten, wenn Wirkstoff und Lipoid gleichzeitig gegeben werden. Cholesterin wirkt nicht auf die Herzschädigung dieser Narkotica.

Die hypodynamische Wirkung von Veronalnatrium und Luminalnatrium bleibt durch Lecithin und Kephalin unbeeinflußt, durch Cholesterin wird sie verstärkt. Diese gleiche Wirkung des Veronals wird durch Lecithin und Kephalin vermindert, unter Cholesterinzusatz besteht sie weiter.

Die Morphinhypotonie wird durch Lecithin beseitigt, durch Kephalin und Cholesterin vermindert. Die Morphinarhythmie bleibt bestehen.

Strophantin- und Digitalisherzstillstand bleiben nach Lecithinzufuhr irreversibel.

Mechanismen der Lipoidwirkungen sind ausführlich behandelt in den Arbeiten von *H. H. Meyer, E. Overton, Handovsky, W. Koch, H. Winterstein, Degkwitz, Magistris* u. a. Im allgemeinen steht

zur Diskussion, ob die Lipoide in ihrer Eigenschaft als Kolloide oder als Lösungsmittel für bestimmte Stoffe Funktionen oder Wirkungen in wässrigem Milieu modifizieren. Prinzipiell kommt es dabei auf das gleiche heraus, ob die kolloiden Teilchen durch Adsorption Stoffe anreichern und damit deren Wirkung verändern, oder ob sie diese Stoffe als elektive Lösungsmittel speichern. In beiden Fällen wird die Lösung bestimmter Stoffe in wässrigem Milieu erschwert und damit auch die direkte Giftwirkung, im speziellen Falle bei Durchströmung isolierter Organe.

So werden die Wirkungen von Stoffen, die besser lipoid- als wasserlöslich sind, wie Äther, Chloroform, Veronal durch Lecithin und Kephalin abgeschwächt. Die Wirkungen von Alkohol, Veronalnatrium und Luminalnatrium, die sehr gut wasserlöslich sind, werden dagegen durch diese Lipoide nicht beeinflußt. Worauf die Förderung der Luminal- und Veronalnatriumwirkung durch Cholesterin beruht, ist zur Zeit nicht zu erklären.

In den vorliegenden Versuchen werden meist Modifikationen von Wirkungen von Alkaloidsalzen, die wasser- und nicht lipoidlöslich sind, durch Lipoide beschrieben. Es besteht die Möglichkeit, daß diese Salze sich an den Kolloidoberflächen anreichern und dadurch eine Modifikation des Pharmakoneffektes zustande kommt. Es ist aber auch nicht von der Hand zu weisen, daß in der alkalischen Ringerlösung Alkaloidbase frei wird und dann die Lipoidlöslichkeit der freien Base für den Wirkungsmechanismus eine Rolle spielt, wie wir das eben von den Narkotica beschrieben haben.

Durch *Dresel* und *Sternheimer* [22]) ist versucht worden, die Wirkung von Lecithin und Cholesterin schematisch als Effekte am autonomen Nervensystem zu klassifizieren. Sie haben ziemlich allgemein dem Lecithin eine vagotrope, dem Cholesterin eine sympathicotrope Wirkung zugeschrieben und experimentell zu stützen gesucht, daß das vagotrope Lecithin ein Synergist des Cholins bezw. Acetylcholins und das Cholesterin ein Synergist des Adrenalins sei. Die vorliegenden Versuche bringen für diese Auffassung keine Bestätigung. Wir könnten sogar eher annehmen, daß dem Lecithin eine vagushemmende oder sympathicotrope Wirkung zukommt, denn es verstärkt die positiv inotrope Atropinwirkung, beseitigt negativ inotrope Physostigmin- und Pilocarpineffekte und verkürzt die Zeit des Acetylcholinherzstillstandes. Das Kephalin hat qualitativ gleiche, aber schwächere Wirkung. Auf jeden Fall läßt sich sagen, daß diese schematische Zuteilung der Lipoide zu vagomimetischen oder sympathicomimetischen Stoffen sich nicht aufrecht erhalten läßt, denn der Cholesterinwirkung fehlt überhaupt eine solche Gesetzmäßigkeit.

Herrn Professor Dr. *H. Staub* möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas meinen besten Dank aussprechen, sowie Herrn Dr. *Rothschild* für wertvolle Hilfe bei der Ausarbeitung des Themas.